

Aus der Nervenklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. H. Kranz

Vergleichende Untersuchungen zur Liquorelektrophorese und Mastixreaktion als Hilfsmittel in der neurologischen Diagnostik

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Gisela Damm-Martin
geb. Martin
aus Landstuhl

Mainz 1966

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554812_0070

Aus der Nervenklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. H. Kranz

Vergleichende Untersuchungen zur Liquorelektrophorese und Mastixreaktion als Hilfsmittel in der neurologischen Diagnostik

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Gisela Damm-Martin
geb. Martin
aus Landstuhl

Mainz 1966

Vergleichende Untersuchungen zur
Liponoliponose und Metabolik
als Hilfsmittel in der neurologischen
Diagnostik



Dekan: Professor Dr. J. Borneff

Referent: Professor Dr. H. Kranz

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Januar 1967

Gliederung

Einleitung: Die Stellung der Liquorelektrophorese im Rahmen anderer, besonders neuerer Untersuchungsmethoden des Liquors.	1 - 3
I. Das Elektrophoresediagramm des normalen Liquor und hier angewandte Methode	3 - 8
II. Kurze historische Übersicht über die Trennung der Liquorproteine	8 - 10
III. Das Elektrophoresediagramm von pathologischen Liquores	10 - 11
IV. Ergebnisse der klinikseigenen elektrophoretischen Untersuchungen in Verbindung mit der Mastixreaktion	11 - 13
V. Vergleich der Ergebnisse mit den in der Literatur angegebenen	13 - 20
VI. Statistische Auswertung des Materials ab Januar 1966 (350 Fälle)	20 - 34
Zusammenfassung	35 - 37
Literaturverzeichnis	38 - 49

Einleitung

Die Stellung der Liquorelektrophorese im Rahmen anderer, besonders neuerer Untersuchungsmethoden des Liquors.

Betrachtet man die einschlägige Literatur über die Erforschung des Liquor cerebrospinalis während der letzten 10 Jahre, so finden wir eine große Anzahl verschiedener neuer Forschungsrichtungen, die sich zur Aufgabe gestellt haben, zusätzliche Liquoruntersuchungsmethoden zu entwickeln, die dem Kliniker in der Diagnostik neurologischer Krankheiten behilflich sein können.

So versuchten viele Autoren¹ durch cytologische Untersuchungen charakteristische Veränderungen bei bestimmten Erkrankungen des Zentralnervensystems zu finden, um deren Diagnose erleichtern bzw. festigen zu können.

In der gleichen Absicht befaßten sich andere mit Fermentbestimmungen². Einer dritten recht großen Gruppe von Forschern³, der augenblicklich ein ständig wachsendes Interesse geschenkt wird, gelang es, auf immunoelktrophoretischem Wege unsere Kenntnisse über den Liquor wesentlich zu bereichern.

-
- 1) Bischoff¹⁺²⁺³; Burton; Hertel et al.; Kline et al.; Marks et al.; Sayk¹⁺²⁺³⁺⁴; Schmidt³; Simon et al.; Wieczorek¹⁺².
 - 2) Bücher² et al.; Delank⁴; Guzowski et al.; Heitmann et al.; Preč et al.; Rupprecht¹⁺².
 - 3) Bammer; Baudin et al.; Burtin¹ et al.; Clausen; Colover et al.; Field; Chevance et al.; Fromm et al.; Goodman et al.; Frick²⁺³⁺⁵⁺⁶; Dencker¹ et al.; Grabar¹⁺² et al.; Gavrilesco et al.; Kolář et al.; Latterre et al.; Rosenthal et al.; Scheiffarth² et al.; Schmidt⁷ et al.; Schrader et al.; Sibbly et al.; Skause et al.; Stein et al.; Svernilson et al.

Daneben erscheinen in der Literatur zahlreiche weitere Verfahren zur Liquoruntersuchung, von denen nur einige herausgegriffen werden sollen:

Die Bestimmung der Aminosäuren (Bauer⁶; Muting).

Die Bestimmung der Glycoproteide (Lang et al.; Ross et al.; Hill et al.).

Die Bestimmung der Fettsäuren (Tuna et al.).

Die Bestimmung des Cholesterinspiegels (Tichy; Green et al.).

Die Bestimmung des Acetaldehydwertes (Rippa et al.).

Auch die Polarographie (Cicvárek), die Infrarotspektroskopie (Delank⁵ et al.) und die Spektrophotometrie (Kronholm) fanden Eingang in die Liquorforschung.

Jedoch keines dieser in der jüngsten Vergangenheit entwickelten Verfahren ist so einfach in der technischen Durchführung, daß es in die klinischen Laboratorien als Routineuntersuchung hätte aufgenommen werden können.

Hier hat in den letzten Jahren ein bisher noch nicht erwähntes Verfahren einen festen Platz gefunden, nämlich die Liquorelektrophorese, deren Anfänge schon in das Jahr 1939 datiert werden können (Hesselvik; Scheid et al.; Booi²). Heute ist ihre Bedeutung in der Diagnostik neurologischer Krankheiten unumstritten, wenn auch die Ergebnisse der verschiedenen Kliniken noch nicht alle miteinander verglichen werden können wegen mancherlei Abweichungen in der angewandten Methode, speziell in den Einengungsverfahren.

Seit Anfang 1964 werden auch an der Universitäts-Nervenklinik Mainz regelmäßig elektrophoretische Untersuchungen durchgeführt. Da nun nach fast $2\frac{1}{2}$ Jahren über 1000 entsprechende Untersuchun-

gen vorliegen, ist es naheliegend, die eigenen Ergebnisse zusammenzustellen, ihren Aussagewert zu ermitteln und sie mit denen anderer Kliniken, die die gleiche Methode anwenden, zu vergleichen, um im günstigen Fall der Übereinstimmung die von verschiedenen Autoren empirisch gefundenen Aussagewerte der einzelnen Ergebnisse auch für die hiesige Klinik voll nutzbar machen zu können.

In einer weiteren Untersuchung soll dann im Rahmen dieser Arbeit die Liquorelektrophorese als neuere Untersuchungsmethode einer weitaus älteren, nämlich den Kolloidreaktionen, und von diesen speziell, der Mastixreaktion gegenüber gestellt werden.

I. Das Elektrophoresediagramm des normalen Liquor und hier angewandte Methode.

Bei der Darstellung des Liquoreiweißbildes, die am besten durch einen Vergleich mit dem bekannteren des Serums erfolgt, treten im Gegensatz zu diesem zwei zusätzliche Fraktionen, nämlich die vor dem Albumin wandernde Vorfraktion V und die zwischen den β -Globulinen und γ -Globulinen wandernde τ -Fraktion, mit einer solchen Deutlichkeit und Regelmäßigkeit in Erscheinung, daß sie geradezu als typisch für das Liquorpherogramm angesehen werden können⁴.

4) Aly²⁺³; Bauer¹⁺³; Booi^j²; Bücher¹ et al.; Delank¹; Esser² et al.; Fisk et al.; Führ et al.; Gries¹ et al.; Matzelt; Mies; Mumenthaler et al.; Pette¹⁺²; Pieper; Scheid et al.; Steger¹; Wuhrmann¹⁺² et al.

Im Serum läßt sich nur durch Änderung der üblichen Bedingungen eine vor den Albuminen wandernde Komponente nachweisen⁵.

Nach Bauer¹ entzieht sich diese V-Fraktion im Blut deshalb dem elektrophoretischen Nachweis, weil sie von der großen Menge an Albuminen und Globulinen überdeckt ist. Andererseits spricht die Tatsache, daß die V-Fraktion in der Ventrikelflüssigkeit am stärksten, im cisternalen Liquor geringer und im lumbalen am schwächsten vertreten ist⁶, obgleich das Gesamteiweiß von cranial nach caudal zunimmt⁷, dafür, daß sie mit einer bestimmten Leistung struktureller Elemente des Zentralnervensystems in Zusammenhang steht. Die Geschwindigkeit der V-Fraktion soll 50 % größer sein als die des Albumin (Schultze et al.).

Auf eine gewisse reziproke Beziehung zwischen dem Gesamteiweißwert des Liquor und der V-Fraktion machte Booi² schon aufmerksam. Habeck⁵ bestätigte, daß bei einer Gesamteiweißhöhung die V-Fraktion niedrig ist bzw. fehlt.

Was die γ -Fraktion betrifft, so steht diese mit der im Serum nachweisbaren β_2 -Fraktion in Beziehung (Plückthum und Mattes).

5) Aly¹⁺³⁺⁵ et al.; Bücher¹ et al.; Burtin²; Esser² et al.; Hoch et al.; Mumenthaler et al.; Pieper; Riva; Scheiffarth¹ et al.

6) 15,4:4,5:2,9 % nach Bauer¹; nach Schaltenbrand und Wolff 13,7:3,2; nach Steger¹, der als erster auf Unterschiede im Phrogramm von Liquor aus verschiedenen Höhen liquorführender Räume hingewiesen hat, 13-20 : 7-13: unter 7 %; nach Wallenius beträgt die V-Fraktion im Ventrikel 1,4 %.

7) Bauer¹; Georgi et al.; Hill et al.

Die Identität ist jedoch nicht nachgewiesen. Pette und Stupp halten auf Grund ihrer immuno-elektrischen Untersuchungen die γ -Fraktion, die im Liquor regelmäßig nachweisbar ist und der im Serum eine papierelektrophoretisch nur selten, bei Elektrophorese in anderen Trägermedien häufiger darstellbare β_2 -Globulin-Fraktion gegenübersteht, für identisch mit dem im Serum β_1 -wandernden Transferin. Von Löwenthal wird bestätigt, daß papierelektrophoretisch sowohl im Liquor als auch im Serum eine jeweils als β_1 -Globulin bezeichnete Fraktion gleicher Konfiguration nachgewiesen werden kann, die allerdings durch die Agar Gel-Elektrophorese als verschieden identifiziert werden konnten und demnach verschiedene Namen erhalten müßten.

Aber nicht allein durch die V- und γ -Fraktion unterscheidet sich das normale Liquorpherogramm vom normalen Serumweißbild. Während wir im Serum eine kontinuierliche Zunahme von α_1 bis zu γ -Globulinen beobachten, tritt im Liquor die β -Globulinfraktion als die größte hervor⁸. Schmidt und Matiar sprechen von einer Dachziegelform der β -Globuline. In qualitativer Hinsicht imponiert insofern ein Unterschied, als wir eine sehr viel weichere Konturierung der einzelnen Liquorfraktionen gegenüber der markanten Zeichnung der Serumbänder beobachten können. Insbesondere die α_2 -Fraktion geht häufig mit unscharfer Grenze in die β -Globulin-Fraktion über, wobei bisweilen ein weiterer Gipfel erkennbar wird, den man nach Bücher¹ als besondere α_3 -Fraktion ansprechen kann.

8) Berg et al.; Bodechtel; Booijs²; Bücher¹ et al.; Cervos et al.; Esser² et al.; Gries¹ et al.; Habek²; Rossi et al.; Schmidt, C. et al.; Steger².

Gegenüber diesen Unterschieden fällt fast übereinstimmend in beiden Pherogrammen etwas mehr als die Hälfte der Eiweißkörper auf die Albumin-Fraktion (Habeck²). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß das Albumin-Globulin-Verhältnis des elektrophoretischen Liquoreiweißbildes nicht mit dem nach der Kafka'schen Methode gewonnenen in Vergleich gesetzt werden kann, zumal man unter anderem nicht weiß, ob die V-Fraktion zu den Albuminen zu rechnen ist oder nicht (Bauer¹).

Bei der Kafka'schen Fällungsmethode der Globuline durch halbesättigtes $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ erfolgt außerdem keine exakte Trennung des Globulinanteils vom Albumin. Ein Teil der Globulinfraktion verbleibt beim Albumin, während bei der Globulinfällung zum Teil auch Albumin mitgerissen werden kann. Genaue Regeln über die Art und den Umfang der Fällung können jedoch nicht aufgestellt werden (Jantz und Henzke).

Abschließend soll nun im Zusammenhang das bei der Auftrennung der Liquorproteide entstehende normale Pherogramm bild Erwähnung finden. Zwischen der positiven und negativen Elektrode treten in folgender Reihenfolge in Erscheinung:

1. Eine vor dem Albumingipfel wandernde Fraktion V, die umso deutlicher ist, je frischer der Liquor und je schonender die Fällung ist (Fischer¹ et al.).
2. Eine Albuminbande von gleicher Struktur und Wanderungsgeschwindigkeit wie im Serum.
3. und 4. Eine α_1 - bzw. α_2 -Globulin-Fraktion wechselnder Gestalt.
5. Eine gut darstellbare, einheitlich wandernde β -Fraktion.
6. Eine γ -Fraktion.
7. Eine zumeist zweigipflige, manchmal auch dreigipflige (Knapp) δ -Fraktion, die einen niedrigeren Anteil am Gesamtprotein hat als im Serum (Berg; Esser² et al.; Rossi und Schneider).

Die Normalwerte der einzelnen Eiweißfraktionen sind je nach Labor verschieden und schwanken innerhalb gewisser Grenzen. Über einige in verschiedenen Kliniken erarbeitete Normalwerte soll folgende Tabelle orientieren:

Bauer ⁵	Habeck ²	Degkwitz	Esser ³	Booi ^j ²	Bücher ¹	Wuhrmann ²	
4,3	4,2	4	1,2	4,6	6,2	4,4	V
62,3	53,8	50,2	56,1	54,6	58,4	49,2	Alb.
4,9	6,9	6	4,7	5,1	{ 11,7 }	6,5	α_1
5,4	7,6	7,1	7,5	8,2	}	8,1	α_2
8,6	13,9	14,2	{ 24,1 }	16,5	10,4	16,5	β
5,9	5,1	5,5	}	6,4	5,8	9,7	γ
9,5	8,5	12,6	6,4	7,6	8,1	5,6	γ

Unsere eigenen Normalwerte stimmen im großen und ganzen mit denen von Booi^j² überein. Ein exakter Vergleich wurde nicht durchgeführt, da die Angaben hinsichtlich Fallzahl und Streuung nicht immer vorhanden sind und auch die Bestimmungsmethoden und das Krankengut von Autor zu Autor variieren.

Zur Gewinnung unserer Werte gehen wir folgendermaßen vor:

3 - 4 cm³ Liquor (bei starker Eiweißvermehrung entsprechend weniger) werden in eine Kollodiumhülse gebracht und diese in eine Mies'sche Apparatur eingeführt. Mittels Wasserstrahlpumpe wird in dieser ein Vakuum erzeugt, in das das Liquorwasser ausströmt. Nach 1 - 3 Stunden bleibt in der Hülse eine kleine eiweißreiche Flüssigkeitsmenge zurück. Der auf diese Weise eingegangene Liquor wird mit Hilfe einer Spezialpipette auf einen Filterpapierstreifen aufgetragen und auf einer Papierträger-

brücke in die mit Veronal-Natrium-Pufferlösung gefüllte Elphorkammer gebracht. Nach einer 13 - 17 Stunden langen Durchströmung mit Gleichstrom von etwa 110 Volt ist eine ausreichende Trennung der Proteine erreicht. Nach Trocknung des Papierstreifens erfolgt die Färbung mit Amidoschwarz B₁₀. Zur Entfärbung dient Metanol und Essigsäure. Die prozentuale Eiweißmengenbestimmung auf dem Papierstreifen erfolgt nach vorheriger Trocknung und Behandlung mit Transparenzöl in dem vollautomatischen Elphor - Integraph - Auswertungsgerät.

II. Kurze historische Übersicht über die Trennung der Liquorproteine.

Zur Auftrennung von Eiweißgemischen standen bis gegen 1947 lediglich die Methode nach Tiselius-Svenson-Longsworth (Trans Faraday Society 33, 1937, 381) zur Verfügung. Da die hierzu benötigte Eiweißkonzentration nur durch Einengung von 100 bis 150 ml Liquor hätte erreicht werden können, ist es verständlich, daß eine Auftrennung von normalen Liquorproteingemischen nicht in Frage kam. Die älteste Veröffentlichung über eine Trennung der Liquorproteine stammt von Hesselvik, der sich pathologischer Liquores mit gesteigertem Eiweißgehalt bediente. In der Tiselius-Apparatur gelang ihm eine Aufsplitterung in Albumine und β -Globuline.

Auch während der folgenden Jahre war man trotz Verbesserung der Tiselius-Svenson-Longsworth-Methode, die nunmehr eine noch weitere Auftrennung der Liquorproteine gestattete⁹, auf patholo-

9) Kabat¹-Moore-Landow; Scheid et al.; Booi^j¹

gische Liquores mit erhöhtem Eiweißgehalt angewiesen.

Einen Fortschritt bedeutete die Einführung des Liquorelektrophoresegeräts nach Antweiler, mit dem Ewerbeck alle aus dem Blutserum bekannten Proteine im Liquor nachweisen konnte. (1950). Mit Hilfe eines Mikroelektrophoresegerätes nach Labhard und Staub in der Modifikation von Lotmar untersuchten 1951 Labhard, Schweizer und Staub normale Liquorproteine.

Wie mit den genannten Untersuchungsmethoden gewonnenen Ergebnisse ließen jedoch erheblich an Genauigkeit und Übereinstimmung zu wünschen übrig, so daß man sich schnell von diesen Apparaturen abwandte, nachdem Schneider und Wallenius (1951) die Papierelektrophorese bei der Liquoruntersuchung zur Anwendung gebracht hatten; sie hat den wesentlichen Vorteil, mit einer geringeren Eiweißmenge eine exakte Trennung der Proteine erzielen zu können und das mit wesentlich geringerem Kostenaufwand.

Um die gewünschten Versuchsbedingungen zu erhalten, genügen für die Papierelektrophorese 5 bis 10 cm³ normaler Liquor (Bücher¹ et al.), bei erhöhtem Eiweißgehalt entsprechend geringere Mengen (Aly¹). Allerdings muß eine Konzentrierung auf das 100 bis 150fache erfolgen. Mit-

Mit dem Konzentrierungsproblem haben sich viele Autoren auf verschiedene Weise auseinandergesetzt und eine Reihe von Verfahren entwickelt, die stichwortartig erwähnt werden sollen:

1. Dialyseverfahren:

a) bei erhöhtem Druck: Fisk, Hanutin und Klingman¹.

b) bei Atmosphärendruck und gegen konzentrierte Lösungen hochmolekularer Substanzen: Ewerbeck; Arko; Abat¹, Moore und Landow; Cumings, Plückthum und Matthes; Rossi und Schneider; Schneider und Wallenius; Wallenius; Oster¹.

2. Unterdruckfiltration: Esser⁴, Heinzler und Wild.

3. Ultrafiltration:

a) gegen ein Vakuum: Prückner und Schwutthe; Habeck²; Bauer¹; Ewerbeck; Mies; Schmidt¹; Wührmann² und Märki.

b) bei erhöhtem Druck: Esser¹⁺³ et al.; Gries¹ et al.; Meier und Vogel.

c) durch Zentrifugo-Ultrafiltration: Peters.

4. Einengung im Vakuum: Booi¹.

5. Einengung durch Acetonfällung: Bücher¹ et al.; Matzelt; Pieper.

An unserer Klinik bewährte sich die Einengung des Liquor in Kollodiumhülsen durch Unterdruck, anders ausgedrückt, die Anreicherung der Proteine durch Ultrafiltration gegen ein Vakuum (Mies; Bauer¹).

III. Das Elektrophoresediagramm von pathologischen Liquores.

Je nach Veränderung der einzelnen Fraktionen teilt Bauer¹ die pathologischen Diagramme in α -, β -, γ - Typen ein. Bei Gesamteiweißerhöhung und gleichzeitig niedriger, bzw. fehlender V- und $\bar{V}$ -Fraktion sowie einem deutlichen Hervortreten der α -Unterfraktionen, besonders der α_1 -Fraktion, spricht er von Mischelektrophoresediagramm, deren Zustandekommen er durch Serumübertritt erklärt und die demzufolge besonders bei entzündlichen Prozessen mit meningialer Beteiligung, bei ausgedehnten Gefäßmißbildungen und auch bei Tumoren gefunden werden können. Die reinen Typen kommen selbstverständlich auch in verschiedenen Kombinationen vor.

Diese Bauer'sche Einteilung entsprechend der Vermehrung der ein-

zelnen Fraktionen hat sich auch in der hiesigen Klinik gegenüber der von Esser², der Verteilungstypen 1 - 5 unterscheidet, durchgesetzt. Auch Habeck² gibt je nach Art der elektrophoretischen Veränderung dem Pherogrammtyp seinen Namen.

IV. Ergebnisse der klinikseigenen elektrophoretischen Untersuchungen in Verbindung mit der Mastixreaktion.

Im Folgenden sollen nun die bis jetzt an unserer Klinik gewonnenen liquorelektrophoretischen Ergebnisse von insgesamt 1078 Fällen eines unausgelesenen Krankengutes in Verbindung mit der Mastixreaktion, die in der von Kafka² angegebenen Weise wie üblich mit "ormosol ausgeführt wurde, mitgeteilt und anschließend mit den in der Literatur vorliegenden verglichen werden. Es sei darauf hingewiesen, daß die hier angeführten Ergebnisse nur bedingt zu verallgemeinern sind, da sie an einem klinischen Material gewonnen wurden.

A: Zunächst wurde versucht festzustellen, wieviel pathologische Elektrophoresediagramme sich bei normalen Kolloidreaktionen finden und wieviel pathologische Kolloidreaktionen sich bei normalen Elektrophoresediagrammen finden. Bei den 1078 Fällen ergab sich folgende Verteilung:

1. 264 mit normaler Mastixkurve und normalem Elektrophoresediagr.
 2. 331 mit normaler Mastixkurve und patholog. Elektrophoresediagr.
 3. 341 mit patholog. Mastixkurve und patholog. Elektrophoresediagr.
 4. 142 mit patholog. Mastixkurve und normalem Elektrophoresediagr.
- Diese Ergebnisse sind in einer Vierfeldertafel S. 14 dargestellt.

B: Entsprechend der Fragestellung, welcher pathologische Elektrophoresetyp am häufigsten bei normalen Mastixkurven beim Vorliegen eines organischen Prozesses zu erwarten ist und ferner welcher pathologische Elektrophoresetyp am ehesten einer pathologischen Mastixkurve entspricht, wurde folgende Tabelle aufgestellt:

	Mastix normal			Mastix pathologisch		
Elektrophor. normal	264			142		
Elektrophor. patholog.	Gesamteiweiß					
	ges.	norm.	pathol.	ges.	norm.	pathol.
α_1 - Typ	21	17	4	13	2	11
$\alpha_1 + \alpha_2$ "	21	21	0	0	0	0
$\alpha_1 + \alpha_2$ "	0	0	0	6	0	6
β "	164	157	7	14	11	3
γ "	89	76	13	161	100	61
Misch- "	36	13	23	147	30	117

C: Die nächste Tabelle soll umgekehrt darüber Auskunft geben, welche Veränderungen in den Kolloidkurven bei normalen Pherogrammen in der Regel zu finden sind und mit welchen Pherogrammtypen wir in erster Linie bei Linkszacken bzw. mittelständigen Zacken in den Kolloidreaktionen rechnen können:

Mastixkurve

Linkszacke

Mittelständige Zacke

Gesamteiweiß

	ges.	norm.	pathol.	ges.	norm.	pathol.
Elektrophor. normal	97	38	59	45	0	45
Elektrophor. patholog.						
α_1 -Typ	13	2	11	0	0	0
$\alpha_1 + \alpha_2$ "	0	0	0	6	0	6
β "	14	11	3	0	0	0
γ "	134	100	34	27	0	27
Misch- "	30	30	0	117	0	117

V. Vergleich der Ergebnisse mit den in der Literatur angegebenen.

ad A: Mit Hilfe einer χ^2 -Rechnung konnte durch die in einer Vierfeldertafel miteinander in Beziehung gesetzten Ergebnisse bestätigt werden, daß normale Mastixkurven zusammen mit normalen Pherogrammen über-zufällig häufig vorkommen. Das χ^2 wurde nach folgender Formel berechnet.

$$\chi^2 = \sum \frac{(b - e)^2}{e} \quad e = \frac{(a + c)(a + b)}{N}$$

e = Erwartungswert b = Beobachtungswert N = Anzahl der Fälle

e		
b = a	b	a + b
c	d	c + d
a+c	b+d	N

	Mastix normal	Mastix patholog.	
Elektro- phorese normal	e = 224,0909 b = 264 7,1075	e = 181,9090 142 8,7556	406
Elektro- phorese patholog.	e = 370,9090 331 4,2941	e = 301,0909 341 5,2898	672
	595	483	1078

$$\chi^2 = 25,447 \quad (\chi^2 (f=1; p=0,1 \%) = 10,828)$$

Freiheitsgrade bei $\chi^2 = (\text{Zeilen} - 1) (\text{Spalten} - 1)$

Prozentzahlen zu vorstehender Tabelle:

Addition: links oben: senkrecht

rechts unten: waagrecht

	Mastix normal	Mastix patholog.
Elektrophorese normal	44,37 62,3	29,4 37,7
Elektrophorese pathologisch	55,63 49,25	70,6 50,75

Allerdings wurde hierdurch lediglich eine längst bekannte Tatsache bestätigt. Für den Kliniker ist es weitaus wichtiger zu wissen, daß neben normalen Mastixkurven pathologische Elektrophoresediagramme vorkommen können sowie neben pathologischen Mastixkurven normale Pherogramme, daß die Liquorelektrophorese also ebensowenig die Kolloidreaktion zu ersetzen vermag, wie die Serumelektrophorese die älteren Labilitätsproben. Es ist stets zu bedenken, daß elektrophoretisch nur eine bestimmte Ei-

genschaft der Eiweißkörper, nämlich ihre Wanderungsgeschwindigkeit in einem elektrischen Feld erfaßt wird, und daß diese Wanderungsgeschwindigkeit nicht ohne weiteres anderen Eigenschaften der Eiweißkörper z.B. der Fällbarkeit durch bestimmte Salzlösungen parallel gesetzt werden kann. (Vgl. Wunderly¹⁺² et al.; Delank² et al.; Mumenthaler et al.)

Bei den Kolloidreaktionen gestattet demnach der Vergleich mit dem elektrophoretischen Bild keinen tieferen Einblick in das komplexe physikalisch-chemische Geschehen dieser Methode. (Rossi et al.: Deckwitz).

Die Behauptung von Scheid und Scheid, die Kenntnis des elektrochemischen Verhaltens der Eiweißkörper könne den kolloidchemischen Mechanismus der Mastixreaktion aufklären, ist heute also endgültig überholt. Der quantitativen Verschiebung der einzelnen Eiweißfraktionen untereinander kommt zweifellos insofern eine wichtige Rolle zu, als im allgemeinen den Albuminen eine Schutzwirkung bei der Ausflockung zugeschrieben werden kann, während den Globulinen das fällende Prinzip innewohnt. Vgl. Lange; Mayer; Bloch et al.; Sachs; Sahlgreen; Kafka¹⁺³⁺⁴; Grütz; Fuhs; Goebel; Samson; Gärtner et al.; Schmitt¹⁺²; Scheid et al.; Neel¹ et al.; Testino; Bodechtel; Schaltenbrand² et al.; Frick⁴ et al.; Scheid,)

Letztlich herrscht aber bei der genauen Analyse des Phänomens der Ausfällbarkeit immer noch Unklarheit. Schon auf Grund der großen Zahl der Mitteilungen über dieses Gebiet, in denen immer wieder neue Möglichkeiten zur Klärung herangezogen wurden, ist zu erkennen, mit wieviel Schwierigkeiten man zu kämpfen hat.

Fast alle Möglichkeiten wissenschaftlicher Durchforschung sind auf diese Weise erschöpft worden. Z.B. wurde von Reynolds et al.; Bräth; Brand; der positive Ausfall der Kolloidreaktion auf das Interferieren von Luesantigenen zurückgeführt. Neufeld; Stern et al.; Abstein et al. vertraten die Auffassung, daß den Fermenten eine gewisse Bedeutung beizumessen wäre. An Schwankungen im Ionenhaushalt wurde ebenfalls gedacht (Sahlgreen) sowie an die Wichtigkeit der Eiweißabbauprodukte (Lange).

Bei strenger kritischer Betrachtung sind diese Arbeiten jedoch alle ganz oder teilweise abzulehnen.

Abschließend läßt sich also feststellen, daß Liquorelektrophorese und Mastixreaktion unabhängige diagnostische Informationen liefern und somit beide als diagnostische Hilfsmittel ihren Platz in der Klinik behaupten können, da wiederholt Fälle beschrieben worden sind¹⁰, bei denen entweder lediglich die Mastixkurve oder die Liquorelektrophorese auf einen pathologischen Prozeß hindeutete; vgl. auch die eigenen Untersuchungsergebnisse.

ad B:

Auf Grund der Ergebnisse dieser Untersuchungsgruppe scheinen die Mastixkurven dann im allgemeinen regelrecht zu verlaufen, wenn die quantitative Verschiebung der Eiweißfraktionen in erster Linie die β -Globuline im Sinne einer Erhöhung betrifft. Arbeiten verschiedener Autoren können in diesem Zusammenhang zitiert werden, die dieses Ergebnis stützen. So erwähnt Schmidt⁴ ausdrücklich die Auffälligkeit einer großen Zahl von β -Typen

10) Wesselmann et al.; Mumenthaler et al.; Wuhrmann² et al.

bei sonst normalen Eiweißverhältnissen. Bersohn et al. sprechen dem β -Globulin sogar eine Schutzwirkung auf die Kolloidfällung zu. Daß bei reinen β -Typen so gut wie nie pathologische Mastixkurven vorkommen, wird ferner auch von Bauer¹; Matiar²; und Schaltenbrand² et al. betont. Steger¹ veröffentlichte 1953 ebenfalls eine Arbeit über selektive β -Globulin-Erhöhung bei normalen übrigen Eiweißuntersuchungen. Auf die Möglichkeit, mit Hilfe der Elektrophorese Abweichungen im Liquoreiweißbild feststellen zu können, die mit den bisher üblichen Untersuchungsmethoden, also mittels Gesamteiweiß- und Globulin-Bestimmung oder mit den Kolloidreaktionen nicht zu erfassen sind und die vor allem in einer β -Globulinerhöhung bestehen, weist auch Habeck⁶ hin. Wuhrmann² et al. schreiben ganz allgemein, daß pathologisch ausfallende Pherogramme bei normalen Gesamteiweißwerten und normalen Kolloidkurven durchaus möglich sind.

Was die gefundene γ -Globulinerhöhung im Pherogramm bei normalen Kolloidkurven betrifft, so kann auf eine Arbeit von Habeck² verwiesen werden, in der der Begriff des stummen γ -Typs auftaucht, d.h. eine γ -Globulinerhöhung im Liquorelektrophorese-diagramm ohne pathologische Kolloidreaktion. Habeck² sieht in diesem Befund, der oft die einzige faßbare Liquorveränderung darstellt, eine wesentliche Bedeutung der Elektrophorese. Der stumme γ -Typ kommt nach Habeck² allerdings seltener vor als eine β -Globulinerhöhung. Auch Schmidt⁴ beschreibt Fälle, in denen lediglich eine γ -Globulinerhöhung bei normalen herkömmlichen Eiweißbildern auf einen pathologischen Prozeß hinweist, und hat dafür den Begriff des "maskierten Liquorbefundes" geprägt. Bauer⁷ et al. untersuchte, wie oft die Mastixkurve trotz

sicher vermehrten γ -Globulinen noch im Bereich der Norm liegen kann. Bei sicher noch normalem γ -Globulin waren rund die Hälfte der Mastixkurven pathologisch. Dieses Ergebnis spricht dafür, daß für die Erkennung eines pathologischen Prozesses schlechthin die Mastixkurve ein wesentlich feineres Kriterium darstellt als die Liquorelektrophorese. Andererseits war die Mastixkurve in nur 14 von 113 Fällen mit erhöhten γ -Globulinwerten normal. Es geht aus diesen Zahlen sowie den uneren (unter 331 Fällen mit normaler Mastixkurve fand sich in 76 Fällen eine γ -Globulinerhöhung in der Liquorelektrophorese) hervor, daß zwar eine grundsätzliche, aber keine strenge Parallelität zwischen γ -Globulinerhöhungen und pathologischer Mastixkurve besteht. Einer Linkszacke in der Mastixkurve braucht also nicht unbedingt eine γ -Globulinerhöhung im Pherogramm zu entsprechen im Gegensatz zu den früher vertretenen Meinungen über die pathophysiologische Grundlage der Mastixwerte (vgl. S. 15).

Aus der rein deskriptiven Gegenüberstellung der Fälle mit sowohl pathologischem Pherogramm als auch pathologischem kolloidbild findet vieles von dem zuvor Gesagten mit anderen Worten eine Bestätigung, soweit von einer Bestätigung bei dieser Darstellungsweise überhaupt gesprochen werden kann. Eventuell neue Gesichtspunkte konnten nicht gewonnen werden, vor allem auch nicht im Hinblick auf die umfangreiche Literatur, durch die hinlänglich bekannt ist, daß zwar eine allgemeine, aber keine absolute Parallelität zwischen Pherogramm und kolloidkurventyp besteht.

ad C:

Die Frage, mit welchen pathologischen Eiweißabweichungen wir bei normalen Pherogrammen eventuell zu rechnen haben, läßt sich dahingehend beantworten, daß eine Erhöhung des Gesamteiweißes unter Umständen im Pherogramm eine pathologische Eiweißzusammensetzung zu verschleiern vermag. Vgl. Bauer⁷ et al., der anlässlich seiner chemischen und serologischen Untersuchungen bei der Multiplen Sklerose zu folgendem Ergebnis gelangte: "Mit ansteigender Proteinkonzentration des Liquors zeigt die Mastixkurve die Tendenz, pathologischer zu werden, während eine elektrophoretisch feststellbare γ -Globulinerhöhung, die nur eine relative, aber keine absolute Vermehrung dieser Eiweißfraktion anzeigt, am klarsten bei niedriger Eiweißkonzentration des Liquors hervortritt und durch jede stärkere Erhöhung des Liquorproteingehaltes verschleiert wird." Auch Esser¹ konnte bei einer Vermehrung des Gesamtproteins in einigen Fällen keine Verschiebung im "Elektrophoresediagramm feststellen, desgleichen Habek², der normale Pherogramme bei Gesamteiweißerrhöhung fand.

Schönenberg¹ sieht in der Diskrepanz zwischen pathologischer Kolloidkurve und normalem Pherogramm eine weitere Bestätigung dafür, daß der positive Ausfall der Kolloidkurve keinesfalls ausschließlich durch quantitative Änderung der Liquorproteine bestimmt wird, sondern unter anderem auch ein qualitatives Problem darstellt. Diese Ansicht, daß in den Kolloidkurven auch gewisse qualitative Eigenschaften der Eiweißkörper zum Ausdruck kommen, wird auch von Wuhrmann² et al. vertreten.

Was die Frage betrifft, mit welchem Pherogrammtypen wir in erster Linie bei Linksacken bzw. mittelständigen Zacken rechnen können, so finden wir durch die in der Tabelle angegebenen

Werte zum wiederholten Male eine Bestätigung dafür, daß der Verlauf der Mastixkurve im Groben gesehen von dem Verhältnis der Albumine zu den Globulinen, sowie dem Gesamteiweiß abhängig ist.

VI. Statistische Auswertung des Materials ab Januar 1965 (350 Fälle).

Auf Anregung und in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz (Direktor Prof. Dr. Dr. Koller) erfolgte die Aufschlüsselung unserer letzten 350 Fälle, bei denen sowohl das Ergebnis der Liquorelektrophorese als auch das der Mastixreaktion vorliegt.

1. Das Material wurde nach Geschlechtern und innerhalb der Geschlechter nach den dazugehörigen Elektrophoresewerten getrennt:

Altersverteilung:

	Frauen	Männer
bis 10 Jahre	5	17
bis 20 "	13	19
bis 30 "	17	22
bis 40 "	21	30
bis 50 "	36	32
bis 60 "	40	45
bis 70 "	17	20
bis 80 "	1	2

	Frauen 151	Männer 199
<u>Gesamteiweiß:</u> max	280,0	504,0
min	12,0	12,0
Mittelwert	31,56	33,37
Standardabweichung	27,43	41,20
" des Mittelwerts	2,23	2,92
<u>V-Fraktion:</u> max	8,0	7,3
min	0,3	0,3
Mittelwert	2,92	2,71
Standardabweichung	1,56	1,46
" des Mittelwerts	0,14	0,11
<u>Albumine:</u> max	70,0	70,5
min	26,5	27,4
Mittelwert	52,33	53,72
Standardabweichung	7,30	6,83
" des Mittelwerts	0,59	0,48
<u>α_1 -Globuline:</u> max	15,0	11,7
min	2,7	1,5
Mittelwert	6,39	6,40
Standardabweichung	2,03	1,72
" des Mittelwerts	0,16	0,12
<u>α_2 -Globuline:</u> max	19,90	15,70
min	3,20	2,70
Mittelwert	7,44	7,14
Standardabweichung	1,99	2,01
" des Mittelwerts	0,16	0,14

	Frauen	Männer
β -Globuline: max	25,40	32,40
min	7,50	6,10
Mittelwert	16,76	17,04
Standardabweichung	3,98	4,08
" des Mittelwerts	0,32	0,29
γ -Fraktion: max	15,70	15,50
min	2,50	0,90
Mittelwert	5,04	4,82
Standardabweichung	1,68	1,53
" des Mittelwerts	0,10	0,12
α -Globuline: max	51,00	65,00
min	2,00	2,30
Mittelwert	11,04	10,20
Standardabweichung	9,89	9,29
" des Mittelwerts	0,72	0,10

Wie aus der Tabelle ersichtlich, scheinen hinsichtlich des Geschlechts keine großen Schwankungen in der Altersverteilung, im Gesamteiweißgehalt und den einzelnen liquorelektrophoretischen Fraktionen vorzukommen.

2. Bei der Betrachtung dieser 350 Fälle unter dem Gesichtspunkt verschiedener, uns besonders interessierender Diagnosen bzw. Diagnosengruppen entfielen auf:

Diagnose	Gesamt	Frauen	Männer
Entzündungen des Nervensystems	46	20	26
Multiple Sklerose	29	19	10
Cerebraler Gefäßprozeß	29	11	18
Hirnatrophischer Prozeß	27	10	17
Frühkindl. Hirnschaden	19	4	15
unbekannt	19	8	11
Verschiedene Diagnosen	181	79	102

Die Gliederung des Materials nach dem Befund der Kolloidkurve ergab:

218 Fälle mit normalen Mastixkurven

117 Fälle mit einer mäßigen bis tiefen Linkszacke

15 Fälle mit einer mittelständigen Zacke.

3. Für die Albumine, die β - und γ -Globuline wurde jeweils in Verbindung mit der Mastixkurve eine Varianzanalyse durchgeführt. Die Werte der einzelnen Eiweißfraktionen liegen zwar in Prozentzahlen vor, sind jedoch in etwa normal verteilt, so daß eine Varianzanalyse noch vertretbar sein dürfte (vgl. Koller).

A. Albumine

	Mastix normal	Linkszacke	mittelständige Zacke
Zahl der Fälle	218	117	15
Mittelwert	54,596	51,097	47,493
Standardabweichung	5,959	7,951	8,220

Varianzanalyse

Streuungsart	FG	SAQ	MAQ	F
Zwischen den Gruppen	2	142905,5	71452,7	15,5120
Innerhalb der Gruppen	347	1598385,8	4606,3	
Gesamt	349	1741291,3		

Grenzwert für $p \leq 0,01 = 6,72$

SAQ = Summe der Abweichungsquadrate

MAQ = Mittleres Abweichungsquadrat

FG = Freiheitsgrad

F = $\frac{\text{Varianz zwischen Gruppenmittelwerten}}{\text{Varianz innerhalb der Gruppen}}$

B. γ -Globuline

	Mastix normal	Linkszacke	mittelständige Zacke
Zahl der Fälle	218	117	15
Mittelwert	7,1445	15,526	20,70
Standardabweichung	5,8506	10,2740	13,0458

Varianzanalyse

Streuungsart	FG	SAQ	MAQ	F
Zwischen den Gruppen	2	697097,00	348548,50	54,8356
Innerhalb der Gruppen	347	2205615,53	6750,24	
Gesamt	349	2902712,53		

Grenzwert für $p \leq 0,01 = 6,72$

C. β -Globuline

	Mastix normal	Linkszacke	mittelständige Zacke
Zahl der Fälle	218	117	15
Mittelwert	17,998	15,267	14,153
Standardabweichung	3,952	3,582	3,024

Varianzanalyse

Streuungsart	FG	SAQ	MAQ	F
Zwischen den Gruppen	2	68783,38	34391,69	23,8450
Innerhalb der Gruppen	347	500478,35	1442,30	
Gesamt	349	569261,73		

Grenzwert für $p \leq 0,01 = 6,72$

Ergebnis:

Die mit Hilfe der Varianzanalyse durchgeführten Vergleiche zwischen der Form der Mastixkurve und bestimmten liquorelektrophoretischen Fraktionen führten zu dem Ergebnis, daß eine deutliche Beziehung besteht zwischen dem Ausfall der Mastixreaktion und gewissen Eiweißfraktionen.

Diese Beziehungen sehen im einzelnen nach den hier durchgeführten Untersuchungen folgendermaßen aus:

1. Der Albumindurchschnittswert erwies sich am höchsten bei den normalen Phorogrammen, niedriger bei den Linksacken und am niedrigsten bei den mittelständigen Zacken.
2. Im Gegensatz zu den Albuminen verhielten sich die durchschnittlichen Relativwerte der γ -Globuline im allgemeinen gerade umgekehrt, waren also am höchsten bei den mittelständigen Zacken, am niedrigsten bei einem regelrechten Kurvenverlauf und erreichten eine mittlere Größe bei den Linksacken.
3. Die β -Globuline wiederum waren im Durchschnitt am höchsten bei normalen Mastixkurven und am niedrigsten bei den mittelständigen Zacken, während den Linksacken mittlere Werte entsprachen.

Daß mit zunehmendem Trübungs- bzw. Fällungsgrad die Durchschnittswerte für die γ -Globuline gleichmäßig ansteigen, die Durchschnittswerte für die Albumine und β -Globuline gesetzmäßig abfallen, bestätigt eine Untersuchung von Depkwitz. Nach Morkramer und Kozzarek handelt es sich aber nur um Tendenzen der Durchschnittswerte, während im Einzelfall keine Vermehrung der γ -Globuline vorzuliegen braucht.

4. Fünf verschiedene Diagnosen bzw. Diagnosegruppen wurden in Zusammenhang mit den ihnen entsprechenden Pherogramm bildern betrachtet.

	MS	cerebr. Gef.proz.	Entzdg. d.ZNS	frühkindl. Hirnschad.	hirnatroph. Prozeß
	29	29	46	19	27
<u>Alter:</u> max	63,0	73,0	66,0	61,0	69,0
min	19,0	40,0	6,0	3,0	7,0
Mittelwert	44,068	55,965	41,9	18,368	42,925
Standardabw.	10,773	8,674	16,0	15,148	16,212
<u>Gesamteiweiß:</u>					
max	48,0	72,0	280,80	117,60	23,50
min	14,0	14,40	21,60	12,0	12,0
Mittelwert	26,193	26,055	53,713	24,631	22,081
Stand.abw.	7,915	11,359	47,571	22,888	4,180
<u>V-Fraktion:</u>					
max	5,50	8,00	5,00	7,10	5,30
min	0,30	0,90	0,30	0,70	1,70
Mittelwert	2,908	2,6097	1,568	3,271	3,226
Stand.abw.	1,461	1,627	1,145	1,274	0,905
<u>Albumine:</u>					
max	63,90	69,40	61,50	66,30	62,80
min	26,50	34,00	27,40	45,20	40,00
Mittelwert	44,289	53,320	47,693	56,547	51,00
Stand.abw.	7,516	7,441	8,215	4,732	5,523
<u>α₁-Globuline:</u>					
max	14,60	9,30	11,50	7,20	10,60
min	2,90	2,70	1,50	3,10	3,40
Mittelwert	6,037	6,486	6,017	5,605	6,470
Stand.abw.	2,224	1,861	1,964	1,043	1,639

	MS	cerebr. Gef.proz.	Entzdg. d.ZNS	frühkindl. Hirnschad.	hirnatroph. Prozeß
<u>α-Globuline:</u>					
max	11,00	13,00	14,50	10,20	11,50
min	3,60	3,10	2,70	3,40	5,50
Mittelwert	7,017	7,503	6,882	6,868	7,607
Stand.abw.	1,682	2,564	2,370	1,501	1,388
<u>β-Globuline:</u>					
max	21,60	24,40	21,20	22,50	30,60
min	10,20	7,50	6,10	10,70	10,70
Mittelwert	15,906	17,817	13,763	17,373	19,918
Stand.abw.	3,529	4,125	3,117	3,146	5,106
<u>γ-Fraktion:</u>					
max	8,90	15,70	15,50	6,80	8,60
min	3,00	2,50	0,90	2,80	3,00
Mittelwert	4,713	5,448	5,064	4,584	5,439
Stand.abw.	1,299	2,655	2,554	1,255	1,282
<u>δ-Globuline:</u>					
max	37,80	60,20	60,30	20,30	65,00
min	5,40	2,80	4,70	3,00	3,30
Mittelwert	15,669	10,779	21,302	6,084	9,174
Stand.abw.	8,660	12,92	12,177	3,697	11,633

Um eine Aussage darüber machen zu können, ob sich die Mittelwerte der Eiweißfraktionen in Bezug auf verschiedene Krankheitsbilder unterscheiden, wurde der t-Test angewandt, der den Vergleich zweier Mittelwerte gestattet, d.h. der die Frage beantwortet, ob man auf Grund der vorliegenden Information behaupten kann, daß sich die beiden Mittelwerte mehr als zufällig zu erwarten unterscheiden. Es wurde als Irrtumswahrscheinlichkeit $p = \alpha = 0,01$ gewählt (Ein-Prozentniveau, statistisch signifikant).

Von den vielen möglichen Vergleichen wurden einige herausgegriffen, die nach Angaben der Literatur interessant sind. Sie sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt und wurden nach der Formel

$$t = \frac{x_1 - x_2}{s \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}} \quad \text{errechnet.}$$

Zuvor ist der Wert s zu errechnen, der sich aus folgender Formel ergibt:

$$s = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 1}}$$

n_1 = Anzahl der Fälle der ersten Gruppe

n_2 = " " " " zweiten "

x_1 = Mittelwert der ersten Gruppe

x_2 = " " " zweiten "

s_1^2 = Standardabweichung der ersten Gruppe

s_2^2 = " " " zweiten "

Vergleich		t	F	$t_{0,01}$
β	Hirnatrophie - Entzündung des ZNS	6,4	71	2,6459
	" - Multiple Sklerose	3,45	54	2,6700
	" - frühkindl. Hirnschaden	2,91	44	2,6923
	" - cerebraler Gefäßproz.	1,7	54	2,6700
δ	Entzünd.d.ZNS- frühkindl. Hirnschad.	5,355	63	2,6563
	" - hirnatroph. Prozeß	4,16	71	2,6459
	" - cerebraler Gefäßproz.	3,52	73	2,6450
Gesamt-Hiweiß	Entzünd.d.ZNS- Hirnatroph.	3,40	71	2,6459
	" - Multiple Sklerose	3,05	73	2,6450

Bei den hirnatrophischen Prozessen finden wir im allgemeinen in signifikanter Weise einen höheren β -Globulin-Mittelwert vor allem im Verhältnis zu denjenigen bei entzündlichen Prozessen des Zentralnervensystems und den Multiplen Sklerosen. Ein Unterschied im β -Globulin-Mittelwert besteht dagegen nicht zwischen Hirnatrophien und cerebralen Gefäßprozessen. In der Literatur finden sich eine Reihe von Arbeiten, die dieses Ergebnis zu erhärten vermögen. So berichtet Bauer¹ über β -Globulin-Erhöhung bei atrophisierenden Hirnerkrankungen als auch bei Erkrankungen, die eine Hirnatrophie zur Folge hatten, z.B. Hirnarteriosklerose, cerebrale Krampfleiden etc. . β -Globulinerhöhung bei steigendem Alter fand Delank³. Matiar² faßte das klinische Material, bei dem in erster Linie die β -Typen gefunden werden können, in folgende vier Hauptgruppen zusammen:

Hirnatrophische Erkrankungen, Cerebrale Gefäßprozesse, Traumatische Hirnschäden und Cerebrale Anfallsleiden.

Bei der Alzheimer'schen Demenz fand er sogar in 72,7 % der Fälle erhöhte β -Werte. Auch Schmidt⁵ und Booi² berichten über isolierte β -Erhöhungen vorzüglich bei diesen Krankheitsgruppen.

Als Ursprungsort der β -Globuline, die nach Frick⁷ et al. zum Teil eine liquoreigene Produktion sind, wird der Subarachnoidalraum angesehen (vgl. Schönenberg¹; Schiersmann; Becker et al.; Hofmann). Demnach ist mit zunehmender entnommener Liquormenge schon physiologischerweise eine Zunahme der β -Globuline verbunden (vgl. Geinert et al.; Habeck⁴). Allerdings, so schreibt Habeck³, ist kein Hinweis dafür gegeben, daß generell wesentliche Unterschiede in der Zusammensetzung des Subarachnoidal- und Ventrikel-Liquor bestehen. Er sieht die β -Globulin-Erhöhung

in den letzten Portionen einer Liquorentnahme als Ausdruck einer stärkeren Zeichnung der gerade im Vordergrund stehenden cerebralen Stoffwechselabläufe an.

Esser² et al. führen die β -Globulin-Erhöhung bei zentralnervösen Erkrankungen auf einen Abbau von Hirnsubstanz zurück, Machetanz + Habeck auf eine ständige oder anfallsweise Hypoxie.

Da die α - und β -Globuline Lipoidträger sind (Wuhrmann¹), ist eine Erhöhung der β -Globuline bei degenerativen Erkrankungen, die bekanntlich mit Lipoiderhöhungen einhersehen, durchaus verständlich (vgl. Steger¹).

Was die Entzündungen des Zentralnervensystems betrifft, so sind diese, wie rezeizt werden konnte, vor allem durch einen höheren γ -Globulin-Durchschnittswert charakterisiert, unterscheiden sich also auf diese Weise deutlich von den frühkindlichen Hirnschäden, den hirnatrophischen Prozessen sowie den cerebralen Gefäßprozessen, dagegen aber nicht von den Multinlen Sklerosen, für die ebenfalls eine γ -Globulin-Erhöhung kennzeichnend ist.

Da das subarachnoidale Gewebe, dessen große Reaktionsfähigkeit bekannt ist und das als potentiellcs lymphatisches Gewebe dem reticulo-endothelialen System zugeordnet werden kann, als Bildungsort der γ -Globuline angesehen wird (vgl. Schöenberg¹), überrascht es nicht, daß gerade bei entzündlichen Erkrankungen der Meningen mit stärkerer monohistiocytärer Zellreaktion eine auffällige Vermehrung der γ -Globuline im Liquor vorhanden ist.

Der "liquoreigene" Anteil der γ -Globuline bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems (Neurolues, Multiple Sklerose, Enzephalitis, Meningitis unter anderem) kann über 90 % der Gesamt- γ -Globuline betragen, wie durch Untersuchungen mit Jod¹³¹ markierten γ -Globulinen Frick¹ + Scheid-Seydel nachgewiesen haben. Wie bei den entzündlichen Erkrankungen des

Zentralnervensystems einschließlich der Multiplen Sklerose zu findenden γ -Typen lassen sich keineswegs durch einen elektiven Durchtritt der γ -Globuline allein auf dem Boden einer gestörten Permeabilität der Membrane erklären, denn die γ -Globuline mit ihrem hohen Molekulargewicht treten am schwersten hindurch (vgl. Steger²). Eine autochthone Bildung der γ -Globuline durch das Gehirn und die Meningen liegt also nahe (vgl. Schmidt⁴). Esser² et al., Bauer², Schmidt² et al. und Oldershausen sehen in der isolierten γ -Globulin-Erhöhung ebenfalls einen Hinweis auf die Entstehung dieser γ -Globuline im Zentralnervensystem selbst und zwar als Antikörper-Träger.

Wenn man heute noch nicht über Vermutungen bezüglich der Entstehung und Herkunft der γ -Globuline hinausgekommen ist, obgleich feststeht, daß sie sich unabhängig von den Serumglobulinen entwickeln, so darf aber jedenfalls als gesichert gelten, daß eine ausgeprägte Erhöhung fast immer auf eine entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems hinweist, ferner daß sie das wesentlichste und konstanteste Merkmal der Multiplen Sklerose ist (vgl. Bauer³⁺⁷ et al.; Booi²; Field; Kabat²⁺³ et al.; Löwenthal; Matiar¹ et al.; Roboz et al.; Sayk⁵ et al.; Schaltenbrand¹; Schapira et al.; Schinko et al.; Schmidt⁴⁺⁵⁺⁶ et al.; Volk et al.; Vymazal et al.; Weise; Wuhrmann² et al.).

Der Anteil der sicher nicht entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems, die eine γ -Globulin-Erhöhung aufweisen, liegt unter 5 % (vgl. Bauer⁷ et al.).

Beim Vergleich des Gesamteiweißmittelwertes zwischen Entzündungen des Zentralnervensystems und Hirnatrophien einerseits und Multiplen Sklerosen andererseits ergab sich, daß eine mittlere Gesamteiweiß-Erhöhung die entzündlichen Prozesse des Zentralnervensystems gegenüber hirnatrophischen aber auch Multiplen Sklerosen kennzeichnet.

5. Abschließend soll anhand einiger Beispiele durch χ^2 -Rechnung ermittelt werden, ob bei einer bestimmten Diagnose ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem bestimmten Pherogrammtyp und dem Verlauf der Mastixkurve besteht.

Hirnatrophie:

<u>Hirnatrorrhie:</u>		Mastix	
		normal	pathologisch
β -Globuline	normal	10,2222	1,7778
		11	1
		0,0591	0,342
	pathol.	12,7778	2,2222
		12	3
		0,0473	0,2722
	23	4	

$$\chi^2 = 0,7186$$

Entzündung:

<u>Antizündung:</u>		Mastix	
		normal	pathologisch
3 -Globuline	normal	3,8260	40,1739
		3	41
		0,1783	0,0169
	pathol.	0,1739	1,8260
		1	1
		0,1739	0,3739
4		42	

$$\chi^2 = 0,7417$$

Multifokale Sklerose:

<u>Multiple Sklerose:</u>		Mastix	
		normal	pathologisch
β -Globuline	normal	3,6206	11,3793
		4	11
		0,0367	0,0126
	pathol.	3,3793	10,6206
		3	11
		0,0425	0,0135
	7	22	

$$\chi^2 = 0,1083$$

Hirnatrophie:

Mastix

γ -Globuline

	normal	pathologisch	
	20,4444	3,5556	
normal	22	2	24
	0,1183	0,6805	
	2,5556	0,4444	
pathol.	1	2	3
	0,9468	5,4453	
	23	4	27

$$\chi^2 = 7,1909$$

Entzündung:

Mastix

γ -Globuline

	normal	pathologisch	
	0,7826	8,2173	
normal	3	6	9
	6,2827	0,5983	
	3,2173	33,7826	
pathol.	1	36	37
	1,5281	0,1455	
	4	42	46

$$\chi^2 = 8,5546$$

Multiple Sklerose:

Mastix

γ -Globuline

	normal	pathologisch	
	3,6206	11,3793	
normal	6	9	15
	1,5637	0,4974	
	3,3793	10,6206	
pathol.	1	13	14
	1,6752	0,5330	
	7	22	29

$$\chi^2 = 4,2693$$

Wie aus dem Ergebnis der χ^2 -Rechnung ersichtlich ist, entspricht bei der Hirnatrophie einem normalen bzw. pathologischen β -Globulintyp im Pherogramm keineswegs ein normaler bzw. pathologischer Verlauf der Mastixkurve.

Das Gleiche gilt für die Multiple Sklerose in Bezug auf die β -Globuline. Über den Zusammenhang der β -Globuline mit der Mastixreaktion bei der Entzündung des Zentralnervensystems läßt sich eigentlich keine Aussage machen, da ein Erwartungswert unter 1 liegt. Vgl. S. 32 mittlere Tabelle: Erwartungswert 0,1739.

Für die γ -Globuline ergab sich dagegen, daß eine Erhöhung derselben bei der Multiplen Sklerose in auffälliger Weise zugleich mit einer pathologischen Mastixreaktion verbunden ist.

Dagegen sind die Ergebnisse der Untersuchung der λ -Globuline im Vergleich zum Verlauf der Mastixkurve bei Hirnatrophien und Entzündungen des Zentralnervensystems streng genommen nicht verwertbar, da jeweils ein Erwartungswert (s. Vierfeldertafel S. 33 oben 0,4444; S. 33 Mitte 0,7826) unter 1 liegt.

Eine weitere Lesrechnung dieser Ergebnisse erübrigt sich, da sie lediglich eine Ergänzung bzw. Bestätigung des bereits vorher Gesagten darstellen.

Zusammenfassung:

Es wurde die Bedeutung der Liquorelektrophorese gegenüber anderen besonders neueren Untersuchungsmethoden des Liquors hervorgehoben, eine kurze historische Übersicht über die Entwicklung der Liquorelektrophorese gegeben und auf das normale und pathologische Liquorpherogramm eingegangen.

Es folgt die Wiedergabe und Besprechung der Ergebnisse von insgesamt 1078 Fällen eines unausgelesenen Krankengutes, bei denen sowohl die Liquorelektrophorese als auch die Mastixreaktion zur Anwendung gelangten. Das Ergebnis dieser Untersuchungen war folgendes:

1. In der Regel entsprechen normale Pherogramme normalen Mastixkurven. Auf die Bedeutung der Ausnahmefälle wurde in diesem Zusammenhang aufmerksam gemacht. Durch sie erscheint eine kritische Betrachtung und Ablehnung der früher vertretenen Ansichten über die pathophysiologischen Grundlagen der Kolloidreaktionen gerechtfertigt.
2. Eine Veränderung der Liquoreiweißfraktionen im Sinne einer β -Globulin-Erhöhung stört im allgemeinen den normalen Verlauf der Mastixkurve nicht.
3. Die Liquorelektrophorese ist imstande durch eine sogenannte "stumme" β -Globulin-Erhöhung, d.h. eine β -Globulin-Erhöhung bei normalem Ausfall der üblichen Liquoruntersuchungsmethoden, allein auf einen pathologischen Prozeß hinzuweisen.
4. Andererseits kann aber auch das Pherogramm trotz pathologischer Eiweißverhältnisse ein regelrechtes Bild bieten, und zwar scheint dies dann der Fall sein zu können, wenn eine Gesamteiweiß-Erhöhung vorliegt.

Bei der abschließenden statistischen Auswertung unserer letzten 350 Fälle konnte zunächst gezeigt werden, daß hinsichtlich des Geschlechts keine große Schwankungen im Gesamteiweißgehalt und den einzelnen liquorelektrophoretischen Fraktionen vorkommen.

Für die Albumine, β - und γ -Globuline wurde jeweils in Verbindung mit der Mastixreaktion eine Varianzanalyse durchgeführt, wodurch die deutliche Beziehung zwischen gewissen Eiweißfraktionen und dem Verlauf der Mastixreaktion bestätigt werden konnte.

Die vergleichende Untersuchung der Mittelwerte bestimmter Pherogrammtypen zwischen zwei verschiedenen Krankheitsbildern mit Hilfe des t-Tests ergab, daß bei hirnatrophischen Prozessen der durchschnittliche β -Globulinwert höher liegt als beispielsweise bei Entzündungen des Zentralnervensystems, Multiplen Sklerosen und frühkindlichen Hirnschäden, nicht dagegen bei cerebralen Gefäßprozessen.

Der γ -Globulin-Durchschnittsgehalt erreicht dagegen bei den Entzündungen des Zentralnervensystems vor allem höhere Werte gegenüber z.B. demjenigen bei frühkindlichen Hirnschäden, Hirnatrophien und cerebralen Gefäßprozessen. Ein Unterschied im durchschnittlichen γ -Globulinwert besteht hingegen nicht zwischen den entzündlichen Prozessen des Zentralnervensystems und den Multiplen Sklerosen.

Was das Gesamteiweiß betrifft, so weist dies durchschnittlich höhere Werte bei den Entzündungen des Zentralnervensystems im Verhältnis zu den Hirnatrophien und den Multiplen Sklerosen auf. Zum Schluß wurden die Beziehungen zwischen einem bestimmten Pherogrammtyp und dem Verlauf der Mastixreaktion bei einer bestimmten Diagnose untersucht. Es konnte festgehalten werden,

daß bei Hirnatrophien eine β -Globulin-Erhöhung nicht mit einem pathologischen Mastixbefund einherzugehen braucht. Bei den Multiplen Sklerosen jedoch hängen eine γ -Globulin-Erhöhung und eine Erhöhung des Gesamteiweißes überzufällig häufig mit einer Veränderung der kolloidreaktionen zusammen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Alv¹, F.W. Zur Methodik der Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis. Diss. Marburg 1952
- 2) Alv², F.W. Untersuchungen über die elektrophoretisch isolierte Vorfraktion. Biochemische Ztschr. 325, 1954, 505
- 3) Alv³, F.W. Klinische Untersuchungen zum tryptophanreichen Präalbumin im Serum. Kli. Wo. 37, 1959, 312
- 4) Alv⁴, F.W. und K.H. Niederhellmann Untersuchungen zum Präalbumin im menschlichen Serum. Kli. Wo. 36, 1958, 954
- 5) Alv⁵, F.W. und H. Schnaube Eine quantitative Bestimmung des tryptophanreichen Präalbumin im Agar-Agar. Clinica Chimica Acta 4, 1959, 88
- 6) Antweiler, H.J. Die quantitative Elektrophorese in der Medizin. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
- 7) Arko, K. Zur Einengung der Liquoreiweißkörper. Neuropsychiatria 8, 1960, 77
- 8) Bammer, H. Nachweis des β_2 -Globulins als normaler Bestandteil des Liquor durch Immuno-Elektrophorese. Kli. Wo. 41, 1963, 1084
- 9) Baudin, G., J. Lewin, J.C. Dalloz und P. Hillion Analyse électrophorétique et immuno-électrophorétique. Revue neurologique 109, 1963, 499
- 10) Bauer¹, H. Über die Bedeutung der Papierelektrophorese für die klinische Forschung. DZN 170, 1953, 381
- 11) Bauer², H. Humorale Reaktionen bei der Multiplen Sklerose. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin 61, 1955, 356
- 12) Bauer³, H. Zur Frage der Identität der Liquorproteine mit den Eiweißkörpern des Blutserums. DZN 175, 1956, 354
- 13) Bauer⁴, H. Die proteingebundenen Kohlehydrate des Liquor. DZN 175, 1957, 488
- 14) Bauer⁵, H. Die Cerebrospinalflüssigkeit. Neuere Methoden und Forschungsergebnisse. Der Internist 2, 1961, 85
- 15) Bauer⁶, H. und P. Bösch Die freien Aminosäuren des Liquor bei Multipler Sklerose. Kli. Wo. 35, 1957, 511
- 16) Bauer⁷, H. und R. Heitmann Chemische und serologische Untersuchungen bei der Multiplen Sklerose. DZN 178, 1958, 47
- 17) Becker, H. und F. Radtke Eine Methode zur willkürlich steuerbaren Luftfüllung der Ventrikel bzw. Liquorräume. Nervenarzt 20, 1949, 442
- 18) Berg, G., H. Götz, F. Scheiffarth Das Proteinmuster des normalen und pathologischen Liquorcerebrospinalis. Medizinische Welt 1961, 369
- 19) Biersohn, J. und E.K. Bormann Proteins in gold colloidal reactions. Journal of clinical investigation (Baltimore) 26, 1947, 1026

- 20) Bischoff¹, A. Erfahrungen mit der Tumorzell Diagnostik im Liquor cerebrospinalis. Acta neurochirurgica (Wien) 9, 1961, 510
- 21) Bischoff², A. L'examen cytologique du liquide cephalo-rachidien par la methode de sedimentation et de filtration (5000). Revue neurologique 108, 1963, 567
- 22) Bischoff³, A. Das Vorkommen von Plasmazellen im Liquor cerebrospinalis bei der Multiplen Sklerose. DZN 185, 1964, 606
- 23) Bloch, E. und H. Biberfeld Zeitschrift für experimentelle Medizin 40, 1924, 350 (zitiert nach Gärtner, St. und L. Kostyál vgl. Nr. 66)
- 24) Bodechtel, G. Differentialdiagnose neurologischer Krankheiten. Stuttgart 1958 S. 906
- 25) Booijs¹, J. Elektrophorese in cerebrospinal fluid. Folia psychiatrica, neurologica et neurochirurgica Neerlandica 53, 1950, 501
- 26) Booijs², J. in: Antweiler S. 164. s. Nr. 6.
- 27) Brand, F. 1922. Zitiert nach Gärtner (vgl. Nr. 66).
- 28) Bücher¹, Th., D. Matzelt, D. Pette Papierelektrophorese vom Liquor cerebrospinalis. Kli. Wo. 30, 1952, 325
- 29) Bücher², Th., H. Bauer, K. H. Garabode Stoffwechselermente im Liquor. Vortrag Gem. Sitzung d. Dt. Gesellschaft f. Neurologie und f. physiologische Chemie vom 26.9.1952.
- 30) Burtin¹, P. und J. J. Pocidallo Etude quantitative des γ -globulines dans le liquide. La presse médicale 62, 1954, 1072
- 31) Burtin², P. Les protéines du plasma humain normal. in: Grabar, P. s. Nr. 73.
- 32) Burton, J. F. Tumorzellen im "Nervengwasser". Med. Radiographie und Photographie 1, 1962, 64
- 33) Cervos-Navarro, J., H. Matiar Zur Frage der intrathekalen Regulation und Genese der Liquorproteine. DZN 179, 1959, 614
- 34) Chevance, L. G., A. Galli, J. Jean-Marie Immuno-electrophoretic Study of the human perilymph. Acta otolaryngica (Stockholm) 52, 1960, 41
- 35) Cicvárek, Z. und Z. Filiak Über den diagnostischen Wert der Polarographie des Liquors. Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie 14, 1962, 411
- 36) Clausen, J. Immuno-electrophoretic investigation of normal and pathological cerebrospinal fluid. World neurology 1, 1960, 479
- 37) Colover, J., J. G. Feinberg, A. Temple, M. Tooley A comparison of the measurement of γ -globulines in cerebrospinal fluid by electrophoretic and immuno-electrophoretic methods. Journal of clinical pathology 16, 1963, 370
- 38) Cumings, G. N. The examination of the cerebrospinal fluid and cerebral cyst fluid by paper strip electrophoresis. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry 16, 1953, 152

- 39) Beckwitz, R. Über die Beziehung des Gesamteiweiß und der Eiweißfraktionen zum Verlauf der Normomastixkurve im Liquor. *Nervenarzt* 36, 1963, 262
- 40) Delank¹, H.W. Klinische Erfahrungen mit elektrophoretischen Liquoreiweißuntersuchungen. *DZN* 174, 1956, 429
- 41) Delank², H.W. und Machetanzschei Das Syndrom "proteinocytologische Dissoziation" (unter Berücksichtigung elektrophoretischer Liquoreiweißuntersuchungen). *DZN* 174, 1956, 189
- 42) Delank³, H.W. Der Liquor cerebrospinalis bei den sogenannten Hirnatrophien. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie* 25, 1957, 355
- 43) Delank⁴, H.W. Enzyme des Kohlehydrat-Stoffwechsels im Liquor bei neurologischen Krankheiten. *DZN* 184, 1963, 632
- 44) Delank⁵, H.W. et al. Infrarot-spektroskopische Untersuchungen von Liquor- und Serumeiweißkörpern. *Ztschr. f. die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 185, 1964, 664
- 45) Demme, H. Die Liquordiagnostik in Klinik und Praxis. München-Berlin 21950
- 46) Dencker¹, S.J. und B. Swahn Identification of separate proteins in cerebrospinal fluid with the aid of micro-immuno-electrophoresis. *Acta psychiatrica et neurologica Scandinavica* 1961, 319
- 47) Dencker², S.J. Immuno-electrophoretic investigation of cerebrospinal fluid γ -globulines in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica Suppl. 10*, Vol. 40, 1964, 57
- 48) Ebstein, H. und R.B. Rubinstein *Kolloidzeitschrift* 40, 1926, 307
- 49) Esser¹, H. Die elektrophoretische Untersuchung der Liquoreiweißkörper und ihre klinische Bedeutung. *Münchener medizin. Wochenschr.* 94, 1952, 2314
- 50) Esser², H. und F. Heinzler Elektronphoretische Eiweißanalysen im Liquor cerebrospinalis. *DMV* 1952, 1329
- 51) Esser³, H. und F. Heinzler Eine Methode zur Gewinnung der Proteine aus Liquor cerebrospinalis und anderen schwach eiweißhaltigen Lösungen durch Filtration mit Überdruck für die Elektrophorese in Filterpapier. *Kli.Wo.* 30, 1952, 600
- 52) Esser⁴, H., F. Heinzler und H. Wild Ein einfaches Verfahren der Einengung des Liquor cerebrospinalis zur Bestimmung der Eiweißfraktionen mit Hilfe der Elektrophorese in Filterpapier. *Kli.Wo.* 30, 1952, 228
- 53) Fwerbeck, H. Die elektrophoretische Darstellung normal-menschlichen Liquors. *Kli.Wo.* 28, 1950, 692
- 54) Field, C.O. The production of γ -globulines in the central nervous system. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* 17, 1954, 228

- 55) Fisk, A.A., A. Cha- Observations on a rapidly migrating electro-
nutin, N.O. Kling- phoretic component of cerebrospinal fluid.
man Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 78, 1951, 1
- 56) Frick¹, E. und L. Untersuchungen mit J¹³¹ markierten α -Globu-
Scheid-Seydel linen zur Frage der Abstammung der Liquorei-
weißkörper. Kli. Wo. 36, 1958, 857
- 57) Frick², E. Immunelektrophoretische Untersuchungen am
Liquor cerebrospinalis. Kli. Wo. 37, 1959, 6.45
- 58) Frick³, E. Immunologische Untersuchungen zur Identifi-
zierung einzelner Liquoreiweißkörper. Kli.
Wo. 38, 1960, 1135
- 59) Frick⁴, E. und J. Über eine besondere Gruppe chronischer "enin-
E. Meyer gitiden unbekannter Ätiologie. DZN 181, 1960,
46
- 60) Frick⁵, E. Immunelektrophoretische Untersuchungen zur
Spezifität der Liquoreiweißkörper. Kli. Wo.
40, 1962, 192
- 61) Frick⁶, E. Immunelektrophoretische Untersuchungen über
spezifische Proteine im Liquor cerebrospina-
lis. Kli. Wo. 43, 1965, 357
- 62) Frick⁷, E. und L. Untersuchungen mit J¹³¹ markierten β -Globu-
Scheid-Seydel linen zur Frage der Abstammung der Liquorei-
weißkörper. Kli. Wo. 38, 1960, 1240
- 63) Fromm, G. und H. Zur immunobiologischen Liquordiagnostik der
Neurolues. Medizinische Welt 1961, 27
- 64) Führ, J. und O. Eine einfache kolorimetrische Methode zur
S. Hinz Liquoreiweißbestimmung. Kli. Wo. 31, 1953, 153
- 65) Fuhs, H. Untersuchungen über Wesen und Grundlage der
Lange'schen Goldsolreaktion. Dermatologische
Wochenschrift 73, 1921, 793
- 66) Gärtner, S.T. Zur Theorie der Kolloidreaktion. 1. Mittei-
und L. Kostyál lung. Ztschr. f. Neurologie 128, 1930, 648
2. Mitteilung. Ebd. 664
- 67) Gavrilenco, K., J. Etude du liquide cephalorachidien humain nor-
Courcon, P. Hillion mal par la methode immunoélectrophorétique.
J. Uriel, J. Lewin Bulletin de la Société de chimie biologique
P. Grabar (Paris) 37, 1955, 803
- 68) Geinert, F. und Das elektrophoretische Proteinspektrum in
H. Matiar verschiedenen Höhen des Liquorsystems. DZN
179, 1959, 111
- 69) Georgi, F. und Tumoralpathologie der Nervenkrankheiten.
O. Fischer Handbuch der Neurologie VII 1, 245. Berlin
1935
- 70) W. Goebel Übersicht über Ergebnisse der Liquoruntersu-
chung. Ztschr. f. d. gesamte Neurologie und
Psychiatrie 87, 1923, 461
- 71) Goodman, M. und A quantitative immunochemical method for de-
M. Vulpe termining serum and cerebrospinal proteins.
World Neurology 2, 1961, 589
- 72) Grabar¹, P. und Biochimica et biophysica acta (Amsterdam)
C.A. Williams 10, 1953, 193

- 73) Grabar², F. und P. Burtin Analyse immunoélectrophorétique. Application aux liquides biologiques humains. Paris 1960
- 74) Grassman, W., K. Manning und M. Knedel Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filterpapier. DMW 76, 1951, 333
- 75) Green, J. B., N. Papadopoulos, W. Cervillos, F. Forster und W. C. Hess The cholesterol and cholesterol ester content of cerebrospinal fluid in patients with neurological diseases, multiple sclerosis and other. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry NS 22, 1959, 117
- 76) Gries¹, G., F. W. Aly und H. F. von Oldershausen Zur Methodik der Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis. Kli. W. 31, 1953, 644
- 77) Gries², G. Zur klinischen Bedeutung von Liquor- und serum-elektrophoretischen Untersuchungen bei der Poliomyelitis anterior acuta. DZN 170, 1953, 254
- 78) Grütz, U. Untersuchungen über die Methodik und den klinischen Wert der Goldsolreaktion im syphilitischen Liquor cerebrospinalis. Archiv f. Dermatologie 139, 1922, 426
- 79) Guzowski, K. und J. Knobloch Disorders of the nervous system. Activity of acid and alkaline phosphatase in the cerebrospinal fluid. Archiv f. Neurology (Chicago) 8, 1963, 105
- 80) Habeck¹, D. Die Liquoreiweißkörper bei normalem Pneumenzephalogramm. DZN 180, 1960, 501
- 81) Habeck², D. Papierelektrophorese der Eiweißkörper des Liquor cerebrospinalis. Psychiatrie, Neurologie (Basel) 139, 1960, 185
- 82) Habeck³, D. Die Liquoreiweißkörper bei fehlender Ventrikelfüllung im Pneumenzephalogramm. DZN 180, 1960, 406
- 83) Habeck⁴, D. Der Wandel des elektrophoretischen Liquoreiweißbildes bei Entnahme größerer Liquormengen. DZN 180, 1960, 445
- 84) Habeck⁵, D. Zur Verminderung des Gesamteiweißgehalts im Liquor cerebrospinalis. Archiv f. Psychiatrie und Ztschr. f. Neurologie 202, 1961, 354
- 85) Habeck⁶, D. Liquoreiweißbild und Pneumenzephalogramm. Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie 14, 1962, 185
- 86) Heitmann, R., R. Löser und A. Stammler Beiträge zur Fermentbestimmung im Liquor cerebrospinalis. DZN 186, 1964, 121
- 87) Hertl, M. und K. H. Finzen Cytochemische Untersuchungen an Liquorzellen bei Meningitis mit einer Bemerkung zur Jodophilie der Leukocyten. Kli. W. 37, 1959, 1024
- 88) Hesselvik, L. An electrophoretical study of normal and pathological body fluids. Acta Med. Scand. (Stockholm) 101, 1959, 461

- 89) Hill, N.C., N.P. Cerebrospinal fluid proteins, glycoproteins and lipoproteins in obstructive lesions of central nervous system. Brain 82, 1959, 581
- McKenzie, W.F.
- McGuckin, H.J. Soien
- 90) Hoch, H. und A. Electrophoretic studies on fast moving components of human serum. Journal of biological chemistry 200, 1953, 241
- Chanutin
- 91) Hofmann, W. Erfahrungen mit der Luftenzephalographie vor dem Bildwandler. DMW 80, 1955, 212
- 92) Jantz, H. und U. Können die heutigen Methoden der Eiweißbestimmungen im Liquor cerebrospinalis befriedigen? Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete 30, 1962, 80
- Wenzke
- 93) Kabat¹, E.A., D.H. Electrophoretic patterns of concentrated cerebrospinal fluid. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 49, 1942, 260
- Moore, E. Landow
- 94) Kabat², E.A., D.L. A study of the crystalline albumin, γ -globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of 100 cases of multiple sclerosis and in other diseases. American Journal of medical Science 219, 1950, 55
- Freedman, J.P.
- Murray, V. Knaub
- 95) Kabat³, E.A. Immunochemical mechanisms in experimental acute disseminated encephalomyelitis and their relation to multiple sclerosis. 6. International Neurologischer Kongreß Brüssel. Juli 1957. Reports and discussions 31
- 96) Kafka¹, V. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Berlin 1923
- 97) Kafka², V. Was lehrt die Geschichte der Mastixreaktion? Arch.f. Psychiatrie 84, 1928, 584
- 98) Kafka³, V. Taschenbuch der praktischen Untersuchungsmethoden. Berlin 1929
- 99) Kafka⁴, V. und K. Die Eiweißrelation des Liquorcerebrospinalis 3. Mitteilung: Eiweißrelation und Kolloidreaktion. Zeitschrift f. Neurologie 117, 1928, 128
- Samson
- 100) Kline, T.S., J.J. Tumorcells in the cerebrospinal fluid. Journal of neurosurgery 19, 1962, 679
- Speigel, N. Tinsley
- 101) Knaap, A. Über die Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis. Arch.f. klinische und experimentelle Dermatologie 201, 1955, 446
- 102) Kolár, V. und L. Zur immunpathologischen Problematik der subakut sklerosierenden Leukoenzephalitis. Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie 16, 1964, 274
- Behounekova
- 103) Koller, G. Statistische Auswertungsmethoden. in: Kauen, Biochemisches Taschenbuch. Berlin-Vöitingen-Heidelberg 1964 II
- 104) Loszarek, h. Über den Zusammenhang zwischen pathologischen Normomastixkurven und Elektrophoresewerten unter Berücksichtigung der Gesamteiweißmenge im Liquor. Diss. Frankfurt/K. 1965

- 105) Aronholm, V. Spectrophotometric investigations of spinal fluid. *World Neurology* 2, 1961, 435
- 106) Labhard, H., W. Untersuchung von normalem und pathologischem Schweizer und H. Liquor cerebrospinalis. *Confinia neurologica* (Basel) 11, 1951, 325
- 107) Lang, P., F. Mikula Glykoproteide des Liquors. *Ali. Wo.* 37, 1959, J. Trnecka, V. Bohm- 639
nack
- 108) Lange, C. Lumbalpunktion und Liquordiagnostik. in: Krauss-Bougsch, Spezielle Pathologie und Therapie Bd. II 1923
- 109) Latterre, E. C., La pathologie des protéines du liquide cephalo-rachidien. *Revue neurologique* 107, 1962, J. F. Heremans, G. Demanet 500
- 110) Löwenthal, A. Agar Gel electrophoresis in neurology. Amsterdam-New York-London 1964
- 111) Lüthy, F. Liquor cerebrospinalis. Handbuch der inneren Medizin Bd. V 1, 1948. Berlin 1953
- 112) Machetanz, E. und Ist die Hypoxämie des Zentralnervensystems D. Habeck ein ursächlicher Faktor der β -Globulin-Vermehrung im Liquor? (Herzfehler). *Archiv. f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 201, 1961, 418
- 113) Marks, V. und D. A technique for the staining of cells from Larrack the cerebrospinal fluid. *Confinia neurologica* 20, 1960, 310
- 114) Matiar¹, H. und Die Erhöhung der β -Globuline im Liquor. C. Schmidt DZN 178, 1958, 300
- 115) Matiar², H. Die Erhöhung der β -Globuline im Liquor. DZN 180, 1960, 191
- 116) Matzelt, D. Die Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis und ihre Besonderheiten. Diss. Hamburg 1952
- 117) Mayer, J. K. Zur Theorie und Praxis der Kolloidreaktionen mit besonderer Berücksichtigung der Goldsolreaktion. *Archiv. f. Dermatologie* 144, 1923, 200
- 118) Meier, K. H. und Zur Methodik der Anreicherung und Elektrophorese von Liquor. Kli. Wo. 41, 1963, 286 H. Vogel
- 119) Meyer, H. H. Der Liquor. Untersuchung und Diagnostik. 1949
- 120) Mies, H. J. Einengung von Liquor cerebrospinalis als Vorbereitung zur Papierelektrophorese. Kli. Wo. 31, 1953, 159
- 121) Morkramer, K. Über den Zusammenhang zwischen flachen Normomastixkurven und Elektrophoresewerten unter Berücksichtigung der Gesamteiweißmenge im Liquor. Diss. Frankfurt/M. 1962
- 122) Müting, D. Über Veränderungen in der Aminosäurezusammensetzung des enteiweißten Liquor cerebrospinalis bei Leber- und Nierenschaden. Kli. Wo. 38, 1960, 1000

- 123) Mumenthaler, M. Über die liquoelektrophoretische Methodik
und H.Närki und klinische Auswertung. Kli. Wo. 35, 1957, 1
- 124) Neel¹, Axel, W. und Über den diagnostischen Wert der Kolloidre-
P. Dickmeiss aktion in der Cerebrospinalflüssigkeit.
Hosp. tid. 1930 I 697
- 125) Neel², Axel, W. und Der diagnostische Wert der Kolloidreaktion in
P. Dickmeiss der Cerebrospinalflüssigkeit im Vergleich
zur quantitativen Globulin-Totaleiweißbestim-
mung nach Brandberg, Stolnikow, Ross, Jons,
Misgaard. Ztschr. f. Neurologie 133, 1931, 463
- 126) Neufeld, E. Zeitschrift für Immunitätsforschung 26, 1916,
368. Zitiert nach: Gärtner Nr. 66.
- 127) Oldershausen, H. Klinische Beobachtungen über eine neuartige
F. von primäre aseptische Meningoenzephalitis.
DMW 82, 1957, 442
- 128) Peters, H. J. Papierlektrophorese von Liquor cerebrospina-
lis. Chemical Weekly 49, 1953, 248
- 129) Pette¹, D. Mikroelektrophorese von Liquor cerebrospina-
lis in Agar-Gel. Kli. Wo. 36, 1958, 1106
- 130) Pette², D. und J. Die γ -Fraktion im Liquor cerebrospinalis.
Stupp Kli. Wo. 38, 1960, 109
- 131) Pieper, J. Über die besondere Eiweißfraktion des Liquor
cerebrospinalis. Kli. Wo. 32, 1954, 597
- 132) Plückthum, H. und Papierlektrophoretische Studien an Liquorei-
A. Matthes weißkörpern. Ztschr. f. Kinderheilkunde 72,
1953, 521
- 133) Preß, A., J. Krysa Serum and fluid transaminase in nervous di-
J. Mayer seases. Csl. Neurol. 24, 1961, 380
- 134) Frückner, F. und Methode zur Einengung des Liquor cerebrospi-
G. Schwuttker nalis zur Herstellung von Elektropherogram-
men. Archiv f. Psychiatrie und Ztschr. f.
Neurologie 193, 1955, 48
- 135) Reynolds, P. und Zitiert nach: Gärtner Nr. 66
G. Schoning
- 136) Ripa, A. und B. Über die Acetaldehydwerte im Liquor bei Men-
Curro-Dossi schen. Schweizer Arch. f. Neurologie 93, 1964,
72
- 137) Riva, G. Das Serumweißbild. Bern-Stuttgart 1957
- 138) Roboz, E., W. C. Paper electrophoretic studies in multiple
Hess, D. M. Temple sclerosis. Neurology 4, 1954, 811
- 139) Rosenthal, F. D. An immunochemical study of proteins in cere-
J. F. Soothile brospinal fluid. Journal of Neurosurgery
and Psychiatry 25, 1962, 177
- 140) Ross, J. und P. Neuraminsäurehaltige Glykoproteide des Liquor
Böhm cerebrospinalis. Kli. Wo. 35, 1957, 351
- 141) Rossi, G. und G. Elektrophoretische Untersuchungen von patho-
Schneider logischem Liquor cerebrospinalis. Kli. Wo.
31, 1953, 969

- 142) Kupperecht¹, A., E. Scherner und H. Steger Enzymproben im Liquor bei neurologischen Erkrankungen. Wiener klinische Wochenschrift 74, 1962, 756
- 143) Kupperecht², A., E. Scherner und H. Steger Enzymproben im Liquor bei frischem cerebralen Insult. Wiener klinische Wochenschrift 74, 1962, 759
- 144) Sachs, H. Syphilis und Liquor. Archiv f. Dermatologie 138, 1922, 61
- 145) Sahlgreen, L. Über die Natur der Mastixreaktion im Liquor cerebrospinalis. Münchener medizinische Wochenschrift 69, 1922 I 618
1923 I 303
- 146) Samson, K. Physikalisch-chemische Grundlage der Mastixreaktion. 2. Mitteilung. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 60, 1928, 1
- 147) Sayk¹, J. Ergebnisse neuer liquorcytologischer Untersuchungen mit dem Sedimentverfahren. Ärztliche Wochenschrift 9, 1954, 1042
- 148) Sayk², J. Zur Differenzierung des Liquorzellbildes. Ärztliche Wochenschrift 10, 1955, 250
- 149) Sayk³, J. Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit. Jena 1960
- 150) Sayk⁴, J. Fortschritte der Liquorcytologie bei Diagnose bösartiger Hirngeschwülste. Ztschr. f. Neurologie und Psychiatrie 15, 1963, 1
- 151) Sayk⁵, J. und R. N. Schmidt Zur Liquordiagnostik bei Multipler Sklerose. Ärztliche Wochenschrift 11, 1956, 786
- 152) Schaltenbrand, G. Die chronischen Meningitiden DZN 171, 1954, 275
- 153) Schaltenbrand, G. und H. Wolf Die Produktion und Zirkulation des Liquors und ihre Störung. Handbuch der Neurochirurgie I. Springer-Verlag 1959
- 154) Schapira, K. und D.C. Park γ -Globulin-studies in multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 24, 1961, 121
- 155) Scheid, K.F. und I. Scheid Studien zur pathologischen Physiologie des Liquor cerebrospinalis. Archiv f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten 117, 1944, 219
- 156) Scheid, K. Lehrbuch der Neurologie. Stuttgart 1963 S. 57
- 157) Scheiffarth¹, F. und G. Berg Zur Frage der Lagebeziehung verschiedener Proteinfractionen auf Grund von Beweglichkeitsmessungen mit der Papierelektrophorese. Kli. Wo. 32, 1954, 328
- 158) Scheiffarth², F. H. Götz, F. Berg, K. Bonfestschneider Immunelektrophoretische Studien am normalen und pathologischen Liquor. Kli. Wo. 36, 1958, 678
- 159) Schiersmann, O. Einführung in die Enzephalographie. Stuttgart 1952

- 160) Schinko, H. und H. Tschabitscher Der β -Quotient als Ausdruck der Relation Liquor zu Serum- β -Globulin. Wiener klinische Wochenschrift 69, 1957, 705
- 161) Schmidt, C. und H. Matiar Das quantitative Verhältnis der Serum- und Liquorproteine. DZN 174, 1956, 443
- 162) Schmidt¹, R. M. Beitrag zur Methodik der Liquorelektrophorese. Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie 7, 1955, 174
- 163) Schmidt², R. M. und W. Knittel Zum Liquoreiweißbild bei Entzündungen und Tumoren des Zentralnervensystems unter besonderer Berücksichtigung der Liquorelektrophorese. Ärztliche Wochenschrift 12, 1957, 774
- 164) Schmidt³, R. M. Die Liquorcytologie in der neurologisch-psychiatrischen Diagnostik. Wiener klinische Wochenschrift 73, 1961, 224
- 165) Schmidt⁴, R. M. Liquorsyndrome bei entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems unter Berücksichtigung der Elektrophorese. Kli. Woch. 39, 1961, 106
- 166) Schmidt⁵, R. M. Über die Bedeutung der Liquor-Papier-Elektrophorese für die neurologisch-psychiatrische Diagnostik. Ärztliche Wochenschrift 11, 1956, 139
- 167) Schmidt⁶, R. M. und H. Remert Zur Pathophysiologie der Leukenzephalitis von Posner. Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie 14, 1961, 241
- 168) Schmidt⁷, R. M. Immunoelktrophorese des Liquor cerebrospinalis. Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie 15, 1963, 429
- 169) Schmitt¹, W. Kolloidreaktionen der Rückenmarksflüssigkeit (Technik, Klinik und Theorie). Dresden & Leipzig 1932
- 170) Schmitt², W. Deutsches Gesundheitswesen 4, 1949, 874
- 171) Schneider, G. und G. Wallenius Electrophoretic Studies on cerebrospinal fluid proteins. Scandinavian Journal of clinical and laboratory investigation 3, 1951, 145
- 172) Schönenberg¹, H. Der Liquor cerebrospinalis im Kindesalter. Stuttgart 1960
- 173) Schönenberg², H. Möglichkeiten und Grenzen der Liquordiagnostik bei den entzündlichen zentralnervösen Erkrankungen im Kindesalter. Ärztliche Forschung 9, 1955, 33
- 174) Schrader, A. und M. Knedel Immunoelktrophoretische Untersuchungen bei Multipler Sklerose. DZN 182, 1961, 597
- 175) Schultze, H. E. H. Schönenberg, G. Schwick Über ein Fräalbumin des menschlichen Serums. Biochemische Zeitschrift 328, 1956, 267
- 176) Sibley, W. A. und L. Kurz Immuno-assay of cerebral fluid in β -globulins. Arch. Neurology (Chicago) 9, 1963, 386

- 177) Simon, G. und H. Schroer Ein neues Verfahren der Zellerfassung im Liquor. Arch.f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten 98, 1963, 74
- 178) Skause, B. und C. B.Laurell The immunoglobulin in mongolism. Acta med. Scand. 172, 1962, 63
- 179) Späth, W. Zeitschrift für Immunitätsforschung 23, 1915, 427. Zitiert nach Gärtner Nr. 66
- 180) Steger¹, J. Elektrophoretische Untersuchungen des Liquors. DZN 171, 1953, 1
- 181) Steger², J. Blut- und Liquorveränderungen bei Polyneuritis. DZN 171, 1953, 106
- 182) Steger³, J. Liquorelektrophoretisches Referat am Kongreß der Laborärzte in Würzburg 1955
- 183) Stein, W., T. Bor- weizkölowski und M. Tuszwicz Spezifisches Antiserum zur Analyse der Eiweißkörper des tuberkulösen Liquors in immuno-elektrophoretischen Untersuchungen. Ztschr. f. Immunitätsforschung 120, 1960, 130
- 184) Stern, P. und G. Foensen Berliner klinische Wochenschrift Nr. 12.13. 27. zitiert nach Gärtner Nr. 66
- 185) Sventnilson, E., S. J.Dencker, B. Swahn Immuno-electrophoretic studies of cerebrospinal fluid (Lumor). Neurology (Minneapolis) 11, 1961, 989
- 186) Testino, A. Nota su una speciale modalità di reazione liquorale al mastice. Cervello 16, 1937, 272
- 187) Tichy, J. Cholesterol- und Cholesterolesterspiegel im Liquor bei Kranken mit Arteriosklerose des Hirns. Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie 16, 1964, 140
- 188) Tiselius, A. Ein neuer Apparat für die elektrophoretische Analyse von Kolloidmischungen. Transactions of the Faraday Society 33, 1937, 524
- 189) Tuna, N., J.Longo- theis und R. Kammereck Fettsäuren im Liquor bei Entmarkungskrankheiten. Neurology & Minneapolis) 13, 1963, 381
- 190) Volk, B. J., A. Saifer und A.M. Relinar Protein fractions in serum and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. Annal. New. York Acad. Sci. 58, 1954, 54
- 191) Vymazal, J. und L.Poláček β -Globulinwerte im Liquor und ihre Bedeutung zum klinischen Bild und Verlauf der Multiplen Sklerose. Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie 18, 1966, 136
- 192) Wallenius, G. Electrophoretic patterns of cerebrospinal fluid and serum compared in normal and pathological conditions. Acta Soc. Med. Upsalien- sis 57, 1952, 138

- 193) Weise, H.J. Vergleichende papierelektrophoretische Analysen der Liquor- und Serumweißkörper bei epidemisch-aseptischer Virusmeningitis. Nervenarzt 32, 1961, 307
- 194) Wieczorek,¹ V. Veränderungen im Liquorzellbild bei Subarachnoidalblutungen. Ärztliche Wochenschrift 14, 1959, 967
- 195) Wieczorek,² V. Über Liquorveränderungen bei Blutungen in den Subarachnoidalraum unter besonderer Berücksichtigung des Liquorzellbildes. DZN 186, 1964, 87
- 196) Wieczorek,³ V. Erfahrungen mit der Tumorzelldiagnostik im Liquor cerebrospinalis bei primären und metastatischen Hirntumoren. DZN 186, 1964, 410
- 197) Wesselmann, B. Monatsschrift f. Kinderheilkunde 102, 1954, 188
und H. Ewerbeck
- 198) Wührmann,¹ F. und Die Eiweißkörper des Menschen. Basel³ 1957
Ch. Wunderly
- 199) Wührmann,² F. und Dysproteinämien und Paraproteinämien. Basel
H. Märki und Stuttgart 1963
- 200) Wunderly,¹ Ch., Die Differenzierung des Serum-Albumins vom
A. Hassig und F. Albumin im Liquor, Pleuraexsudat und Cerebro-
Lottenbach flüssigkeit. Kli. Woch. 31, 1953, 49
- 201) Wunderly,² Ch. Die Färbung der im Blutserum enthaltenen Proteine, Lipide und Kohlehydrate nach Papier-
und G. Filler elektrophorese. Kli. Woch. 32, 1954, 425



Lebenslauf

Am 11.4.1938 wurde ich, Gisela Damm-Martin geb. Martin in Landstuhl als jüngstes von zwei Kindern des Bauamtsrates Paul-Georg Martin und seiner Ehefrau Ina Martin geb. Köstner (gest. 20.4.1938) geboren. In meiner Heimatstadt besuchte ich 5 Jahre lang, meiner Konfession entsprechend, die evangelische Grundschule und anschließend zwei Jahre lang das dortige Gymnasium bis zu unsrer Umsiedlung nach Waldfischbach im August 1950. Bis zur Reifeprüfung im Februar 1958 war ich Schülerin des Naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Pirmasens.

Zum SS 1958 immatrikulierte ich mich an der Universität Mainz zunächst für die Fächer Leibesübungen und Anglistik und zwei Semester später in der medizinischen Fakultät. Das Studium des Faches Leibesübungen schloß ich im Sommer 1960 mit der Vorprüfung für das Lehramt an höheren Schulen ab. Das Staatsexamen in Medizin machte ich im Juli 1965.

Seit September 1965 bin ich als Medizinalassistentin in der Universitäts-Nervenklinik Mainz tätig. Ab Novemberedenke ich meine Medizinalassistentenausbildung in der II. Medizinischen Klinik der Universität Mainz fortzusetzen.

Im Februar 1966 verheiratete ich mich mit dem Studienreferendar Karlheinz Damm.

Gisela Damm-Martin
65 Mainz
An der Karlsschanze 16

